Fieberbehandlung der Gonorrhoe!

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Ernstgeorg Arras

aus Steinau i. Odenwald.

Tag der mündl. Prüfung:
13. April 1931.

1931.
Buchdruckerei Johann Nagengast, Bamberg.

Referent: Priv.-Doz. Dr. **Dietel.**

Dekan: Prof. Dr. **Schübel.**

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Fieberbehandlung der Gonorrhoe.

Heucks Erfolge mit Malariabehandlung der Gonorrhoe haben wieder das Augenmerk auf die steilen Temperaturkurven gerichtet, die in der Bekämpfung der Lues so segensreich gewirkt haben.

Die Tatsache, daß Gonorrhoiker, deren Metalues mit Impfmalaria behandelt wurde, oft nach Abschluß der Kur keine Merkmale ihrer Trippererkrankung mehr boten, hat den Gedanken gegeben, die Gonorrhoe allein mit Fiebererzeugung zu bekämpfen, zumal bei ascendierender Gonorrhoe oder besonders bei den Vulvovaginitiden der kleinen Mädchen die Möglichkeit einer erfolgreichen Lokalbehandlung relativ gering ist. Und ist es nicht beinahe die Regel, daß während des Aufflammens einer Epididymitis trotz genauester Sekretuntersuchungen die Erreger der Erkrankung nicht nachgewiesen werden können, manchmal sogar für immer verschwinden? Nach unserer Auffassung mußten also durch die Fiebererzeugung oder das Fieber selbst im Körper Kräfte auftreten, die mehr oder weniger entscheidend auf die bestehende Infektionskrankheit einzuwirken in der Lage sind.

In-vitro-versuche mit Gonokokkenkulturen ergaben, daß bei 39 Grad Celsius eine Schädigung in der Fortpflanzungsmöglichkeit des Gonokokkus eintritt, sofern die Temperatur längere Zeit eingehalten wird. Bei 42 Grad soll der Gonokokkus schon weitgehend in seiner Lebensfähigkeit geschädigt sein, sodaß nach längerer Einwirkung dieser Temperatur ein Absterben eintrete.

In Anlehnung an dieses Experiment versuchte Weiß kurz nach Kriegsausbruch bei Tripperkranken während mehrerer Stunden eine Erhöhung der Körpertemperatur im heißen Bad auf 42 Grad herbeizuführen, was in einzelnen Fällen überraschende Heilerfolge zeitigte, die von Illpo und Bendix, Hohlweg, Engers u. a. bestätigt wurden. Bald aber kam man von dieser physikalischen Art der Behandlung ab, da die schädlichen Nebenwirkungen auf das Gefäßsystem in keinem Verhältnis zu dem erhofften Erfolg standen. Ganz abgelehnt wurde die Fiebertherapie von Riecke, Putte, Nohl, Nast, Hecht u. a., von denen einer sogar der Ansicht ist, daß auf diese Art nur ein resistenterer Gonokokkenstamm übrig bliebe, der eine besondere Hartnäckigkeit der Erkrankung herbeiführe.

So wurde die künstliche Fiebertherapie der Gonorrhoe nicht mehr beachtet, und man kam erst wieder darauf zurück, als die Entwicklung der chemischen Industrie nach dem Kriege eine Anzahl von Mitteln zur künstlichen Fiebererzeugung an Hand gab. Erfahrungsgemäß lag am nächsten, als Wirksamstes Malaria zu überimpfen, jedoch bedeutet dies einen großen Eingriff, der nicht immer den Zweck rechtfertigt, zumal auch von vornherein keine 100 % ige Heilung zu erwarten war.

Noch mehr Gründe sprechen gegen Malariaüberimpfung:

1. ist nicht jeder Körper geeignet, die Impferkrankung gut zu vertragen,
2. ist die Heilungsdauer durch die Inkubations- und Beobachtungszeit nach Abschluß der Kur in einem Krankenhaus in die Länge gezogen,
3. ist es auch nicht in jedem Falle ratsam, einen Tripperkranken mit Malaria zu impfen, da, wie wir wissen, bei evtl. hinzutretender Lues nur die Erstkur mit Malaria für die Bekämpfung der Metalues genügend erfolgreich erscheint.

Als ein der Impfmalaria am nächsten stehendes Präparat wurde von der Firma H. Rosenberg in Freiburg i. Br.

ein Mittel angegeben, das fiebertherapeutisch als wirksamen Bestandteil Bakterieneiweißstoffe enthalte, die aus nichtpathogenen Mikrobenstämmen gewonnen seien. Intravenös appliziert rufe es in kurzer Zeit eine je nach der Dosis gewollte sich über mehrere Stunden hinziehende Temperaturerhöhung bei geringen Nebenerscheinungen hervor und bewirke immer wieder in beliebigem Zeitabstand eingespritzt ein „Heil"fieber. Dieses Präparat kommt unter dem Namen Pyrifer, nach Einheiten abgestuft, in Ampullen in den Handel.

Mit diesem Mittel wurden in der hiesigen Hautklinik 61 Patienten, 24 Männliche, 37 Weibliche, worunter sich 4 Mädchen mit Vulvovaginitis befanden, einer Fieberbehandlung unterzogen. Es muß hervorgehoben werden, daß dazu nur besonders kräftige Individuen ausgesucht wurden, die nach eingehender Untersuchung des Allgemeinzustandes, besonders des Kreislaufsystems, genügend geeignet schienen, heftige Fiebererscheinungen anstandslos zu ertragen. Zur objektiven Kontrolle wurden z. T. Röntgenaufnahmen gemacht, etwaige Adnexbefunde weiblicher Patienten vom Spezialisten erhoben.

Injiziert wurde vormittags zwischen 9 und 11 Uhr, in jedem Falle intravenös aus von der Fabrik bezogenen Ampullen. Die Anfangsdosis betrug 50 Einheiten. Meist mit einem Tag Pause wurden soviel Einheiten mehr injiziert, daß eine brauchbare Fieberreaktion herauskam. Nur in einigen Fällen benötigte man die von der Fabrik vorgeschriebene Menge der Mehreinheiten, um eine kräftige Reaktion zu erzielen. Jedesmal trat nach einem Zeitraum von 10 Minuten bis zu zwei Stunden ein mehr oder weniger kräftiger Schüttelfrost auf, der wieder 10 Minuten bis zu zwei Stunden anhielt und Temperaturen bis 42 Grad zur Folge hatte. Die Temperatur hielt sich eine bis fünf Stunden in derselben Höhe, fiel schließlich rasch ab, sodaß die fieberfreien Patienten dann sofort das Bett verlassen konnten. Die Art der Reaktion war bei demselben Patienten immer die gleiche, auch die Zeit, in der sich die Vorgänge im Körper abspielten. Als Durchschnitt für eine Kur sollten

12 Reaktionen erzielt werden, die Höchstzahl der tatsächlichen Reaktionen betrug in einem Fall 18 Fieberanstiege, die geringste Anzahl bei effektiv eingetretenem Erfolg 6.

Die Kontrolle des objektiven Befundes geschah sehr sorgfältig: Bei Männern jeden zweiten Tag 3-Gläserprobe mit angehaltenem Nachturin. Täglich Abstrichpräparate, die nach Gram gefärbt genau durchsucht wurden, bei Weiblichen 2 mal am Tag Präparate, Urethral- und Cervikalsekret gesondert. Schleimfäden im Urin wurden in jedem Fall, nach Gram gefärbt, mikroskopisch untersucht.

Eine wahllos zusammengestellte Reihe von männlichen Patienten wurde lokal mit Arg. nitr. Präparaten behandelt, andere erhielten Gonoflavininjektionen, wieder andere spritzten, ut aliquid fieri videatur, nur mit gewöhnlichem, schwachgefärbten Wasser, das den Anschein einer Injektionslösung erwecken sollte.

Die Pyriferinjektionen wurden durchweg willig entgegengenommen, über bei der Injektion gesetzte Infiltrate wurde nicht geklagt, sie waren jedenfalls auch nicht schmerzhaft. Fast alle verweigerten nach ein paar Tagen das Frühstück, da sie mit nüchternem Magen während des Schüttelfrostes keinen Brechreiz hätten. Sofort nach Beendigung des Fiebers stellte sich ein heftiger Hunger ein, der alles an Essen Versäumte nachholen ließ. In keinem Fall wurde nach Abschluß der Kur eine Gewichtsabnahme festgestellt, dagegen Körpergewichtszunahme bis zu 6 Pfund. Allgemein geklagt wurde über Kopfschmerzen, die mit Einsetzen des Schüttelfrostes auftraten, als sehr heftig bezeichnet wurden und deren Charakter von jedem als „anders und intensiver als man sonst Kopfschmerzen empfände" geschildert mit sonstigen Kopfschmerzen nicht verglichen werden kann, da auch in Bezug auf die Lokalisation die verschiedensten Angaben gemacht wurden. Coffetylin brachte dafür Befreiung, aber immer erst in der Abfallszeit der Reaktion. Die Kopfschmerzen traten anfangs heftiger auf, waren jedesmal derselben Natur bei demselben Kranken und gaben bei manchem die Veranlassung, die Kur abzu-

brechen. Der Schüttelfrost zeigte sich bei jedem auf andre Art. Die Einen lagen nur frierend im Bett, andere wurden so heftig geschüttelt, daß man fast an Verstellung und Übertreibung glauben wollte; einige Fälle wurden im Gesicht zyanotisch und klagten dann über größere Kopfschmerzen. Beziehungen über die Menge des eingespritzten Pyrifer und die Heftigkeit der Fiebererscheinungen konnten nie gefunden werden solange eine Temperatursteigerung von über 39 Grad erreicht worden ist; nur bei einer Menge, die kein Fieber erzeugte, traten keine Klagen über unangenehme Sensationen auf. Gliederschmerzen und Abgeschlagenheit und ein Krankheitsgefühl, wie man es sonst bei der Grippe zu finden gewohnt ist, äußerte ungefähr die Hälfte der Fälle. Diese Erscheinungen waren jedesmal in gleichem Maß vorhanden. Die damit verbundenen Unlustgefühle steigerten sich. Die schwerer erkrankten Fälle, darunter mehr Frauen als Männer, klagten auf der Höhe der Reaktion über Sodbrennen, das sie früher noch nie gehabt hätten. Das waren im ganzen 12 % und immer solche, die auf Pyrifer stärker in der Temperaturerhöhung reagierten. Dieses Sodbrennen blieb nach Aufhören der Reaktion bestehen und wurde mit Magn. usta und Na. bicarb, sofort behoben. Es trat einige Male hintereinander auf und ging dann allmählich zurück, da weniger darüber geklagt wurde.

Bei jahrelang zurückliegender Pleuritis traten im Fieber Stiche auf, selbst einmal Atemschmerzen, wofür als objektiver Befund pleuritisches Reiben nachweisbar war.

In 6 Fällen war während der Kur ein Geräusch über dem Herzen zu hören, das im Laufe der Zeit deutlicher und in einem Fall sogar stark hörbar war. Die betreffenden gaben dabei Herzschmerzen und Drücken in der Herzgegend an. Das Geräusch war meistens systolisch über der Spitze, in einem Fall diastolisch über der Spitze, deutlich fauchend. Dekompensation wurde nie beobachtet. Ein kollapsähnlicher Zustand trat in einem Falle auf, sodaß die Kur nach der ersten Injektion abgebrochen werden mußte. Das entstandene Herzgeräusch und die deutliche Vergrößerung des Herzens nach links blieb auch nach Wochen noch nachweis-

bar. Der Blutdruck blieb in normalen Grenzen und zeigte während des Fiebers nur geringe Schwankungen

20 % der Pyriferbehandelten hatten nach mehreren Injektionen einen deutlichen Herpes labialis, er blieb 2—4 Tage unverändert und bildete sich dann rasch zurück.

Bei manchen Patientinnen traten im Fieber anscheinend heftige Leibschmerzen auf. Wir konnten aber nie feststellen, daß sich unter Pyrifer eine Adnexitis entwickelte. Selbstverständlich waren wir bestrebt, während der Menses die Fieberbehandlung pausieren zu lassen.

Ein Patient mit etwas älterer Gonorrhoe entfieberte bei der 4. Injektion nicht, (bei sonst normaler Pyrifermenge war eine Temperatursteigerung auf 42 Grad eingetreten) es blieb eine Kontinua bestehen, nach 2 Tagen war dann eine heftige Nebenhodenentzündung mit Prostatis feststellbar, die auch ihrerseits kein Schwinden der Gonokokken im Sekret zur Folge hatte. Die Heilung hat sich in diesem Fall sehr hinausgezögert; nur sehr schwer konnte der Mann gonokokkenfrei werden. Gerade bei diesem Fall hatten wir den Eindruck, durch Pyrifer eine Verschlechterung der Infektionsabwehr verursacht zu haben.

Ein Grund dafür, daß bei manchen die Reaktion auf Pyrifer zeitlich so sehr differierte, ließ sich nicht feststellen, jeder reagierte individuell und immer auf dieselbe Weise.

Nachdem die Zeit für ca. 12 Spritzen verstrichen war, ließ sich auch in den meisten Fällen kein „positiver" Befund mehr beobachten. Die Kontrolluntersuchung auf negativen Befund war sehr streng. Nachdem einige Tage lang keine Gonokokken mehr ausgeschwemmt wurden und die Leukozyten älteren Datums waren, wurde prvoziert; im allgemeinen, nachdem einmal 4 Tage lang mit der Behandlung ausgesetzt war, und sich dann weder ein verdächtiger Sekretbefund, noch eine nicht ganz klare 3-Gläserprobe gezeigt hatte. Bei Männern mit Gono-Yatren, 1,0 ccm intravenös, 4 Quaddeln Milch, Massage über Bougie und Instillation, evtl. Prostatamassage, je nach Art der Erkrankung.

Auf der weiblichen Abteilung erfolgte die Provokation mit Lugolscher Lösung, Milchquaddeln und Gono-Yatrenlösung 1,0 ccm, wobei die Abstrichpräparate sehr genau kontrolliert wurden.

Blieb dann mehrere Tage lang der Befund einwandfrei trippererregernegativ und unverdächtig in Bezug auf Leukozyten im Ösenabstrich, so war der Patient entlassungsreif. In den meisten Fällen konnte eine ambulante Nachuntersuchung im Abstand von 14 Tagen bis 4 Wochen vorgenommen werden, die auch wieder einige Versager brachte. Mit der üblichen Lokalbehandlung war dann der gewünschte Heilerfolg bald da.

Die kleinen Mädchen mit den als hartnäckig bekannten Vulvovaginitiden brachten uns in allen 4 Fällen mit Pyrifer glatte Versager. Eigentlich hatten wir gerade hierfür die beste Hoffnung, denn die Lokalbehandlung der jugendlichen Schleimhäute ist schwerer als bei Erwachsenen; die durch Lokalbehandlung hervorgerufenen Vorstellungen der kindlichen Seele beeinträchtigen das Schamgefühl in sehr verschiedener Weise; deswegen erschien es uns sehr wünschenswert, ein Mittel in der Hand zu haben, bei dem man wenigstens in diesen Fällen sich auf Allgemeinbehandlung beschränken könne. Die Nebenerscheinungen bei den Mädchen waren nicht so ausgesprochen wie bei Erwachsenen; Kopfschmerzen aber ebenso stark da. Gewichtszunahme bei den Kindern wurde nicht beobachtet.

In Bezug auf die früheren Erkrankungen, die Konstitution und die Immunitätslage, wenn man bei Erwachsenen noch davon im Sinne des Pädiaters sprechen kann, schien es uns, als ob die asthenischen, vegetativ stigmatisierten Individuen durch die Fiebererzeugung eher in günstigem Sinn beeinflußt würden.

Wir wollten in den vorliegenden Untersuchungen studieren, ob durch das Pyrifer ein ebenso kräftiger Reiz auf den Organismus ausgeübt würde, als bei Malariaüberimpfung, sodaß eine Heilung der Tripperinfektion zu erwarten wäre, oder wenigstens eine kräftige Unterstützung in der Lokalbehandlung. Wir wollten weiter gerne erfahren, ob sich Pyrifer nicht vielleicht für bestimmte Fälle eignete; und zum Schluß, ob beim Menschen Pyrifer gleichmäßig wirke, in Bezug auf die Veränderung des Säurebasengleichgewichts, und ob durch das sogenannte Heilfieber das „Blutbild der Gonorrhoe" beeinflußt würde.

In der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, nach Westergreen gemessen, waren, solange das Fieber und die Kur dauerte, keine gegenüber dem Aufnahmetag veränderten Werte eingetreten. Dagegen konnte bei Malariaüberimpfung eine Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit immer beobachtet werden.

Blutausstriche und Zählungen nach Arneth wurden erstens vor der Pyriferbehandlung gemacht, dann die Anstiegperiode und das Verhalten des Blutbilds in der Dauer der Höchsttemperatur beobachtet, ebenso bei und nach dem Abfall. Vor allem interessierten die Blutausstriche der scheinbar durch Pyrifer Geheilten, die dann nach ein paar Tagen der Nichtbehandlung wieder Tippererreger im Abstrich hatten, und das Blutbild der tatsächlich durch Pyrifer Geheilten.

Im allgemeinen wurden genau dieselben Werte gefunden, wie sie bei jeder Infektion im Blute zahlenmäßig bekannt sind:

Die myeloische Tendenz mit starker Linksverschiebung der Neutrophilen von Beginn des Schüttelfrostes bis zur Höchsttemperatur mit anschließender lymphatischer Tendenz bei Abklingen aller Erscheinungen. Die Eosinophilen verschwanden in einigen Fällen auch auf der Höhe der Fieberzacke nicht ganz und erschienen in erhöhter Anzahl (5—9) erst dann, wenn die Fieberkur scheinbaren Erfolg gebracht hatte und nach einigen Tagen die Sekretuntersuchung das

Fortbestehen der Infektion anzeigte. Die Lymphozyten wurden getrennt gezählt, nach Großen und Kleinen; in drei weiblichen Fällen, die auf Pyrifer nicht recht ansprachen, konnten wir stärkere Ausschwemmung von großen Lymphozyten nicht beobachten. Das Anhalten der lymphatischen Tendenz dauerte in der Regel bis zum übernächsten Tag. Merkwürdige Befunde fielen bei Betrachtung der Monozyten auf und zwar namentlich bei dem einen Fall, der nur mit 6 Pyriferinjektionen von seiner akuten Gonorrhoe geheilt wurde und nach 8 Wochen keinen Rückfall zeigte. Bei der Linksverschiebung waren bei jeder Fieberzacke eine vermehrte Anzahl Monozyten (22), die aber nicht differenziert werden konnten. Nach Abklingen der Infektion waren wohl noch Monozyten da, aber eindeutig als sogenannte Übergangsformen zu bestimmen. Die Lymphozyten blieben in diesem Fall immer groß, Eosinophile waren nicht bei der üblichen Auszählung gesehen worden. Die Färbungsmethode geschah nach der von Giemsa als neue Methode angegebenen Schnellfärbung mit Giemsa und Aceton zu gleichen Teilen.

Zusammenfassend läßt sich über die Erfolge mit Pyrifer ungefähr folgendes sagen:

Ein Fall wurde nach 6 Pyriferinjektionen ohne Lokalbehandlung in nicht ganz 14 Tagen geheilt.

Bei den übrigen Fällen mußte die — ut aliquid fiat — Behandlung durch wirksame Lokalbehandlung ersetzt werden. Das Optimum der Heilung lag um den 21. Behandlungstag. Verkürzte Heilungsdauer konnte abgesehen von dem einen Fall nicht bewirkt werden.

Verschlechterung des Krankheitszustandes oder Komplikation trat in 3 Fällen ein. Die Nebenerscheinungen stehen in keinem Verhältnis zu den Erfolgen. Obwohl die Fieberzacken in Bezug auf rasches Ansteigen, lange Dauer der Höchsttemperatur und genügende Fieberhöhe nichts zu wünschen übrig ließen und darin unbedingt mit Malariafieberstößen verglichen werden können, konnte eine wie von Malaria bekannte günstige Beeinflussung

der Lokalerkrankung nur in wenigen Prozent der Fälle erreicht werden. Weil auch bei den 4 Vulvovaginitiden sich nicht die geringste Einwirkung auf die Infektion nachweisen ließ, wurde die Pyriferbehandlung in hiesiger Klinik bei den mit Gonorrhoe Erkrankten weiter durchgeführt und wie es scheint mit etwas günstigeren Ergebnissen, worüber in einer Arbeit von Herrn Oberarzt Dr. Dietel der Universitätshautklinik Erlangen berichtet werden wird.

Lebenslauf.

Am 9. August 1902 wurde ich als der älteste Sohn des Lehrers Ernst Arras zu Steinau in Hessen/Starkenburg geboren und besuchte da das erste Volksschuljahr. Bis zum 4. Jahre der Schulpflicht besuchte ich die Volksschule zu Groß-Zimmern und kam Ostern 1912 in das Neue Humanistische Gymnasium zu Darmstadt, wo ich 1921 die Reifeprüfung bestand. Von Anfang an wollte ich mich dem Studium der Medizin zuwenden und besuchte deswegen die Universität zu Heidelberg, von wo ich nach dem 3. Semester nach der Universität Frankfurt a. Main übersiedelte. Von da bezog ich die Universität zu Erlangen, wo ich nach einem Semester das Physikum ablegte und nach weiteren 5 Semestern das Staatsexamen. Das praktische Jahr verbrachte ich an einer Lungenheilstätte, in einer chirurgisch-orthopädischen Klinik und die restlichen 6 Monate auf der Inneren Abteilung des Landeskrankenhauses des Saargebiets in Homburg.

Literatur:

Dünkr: M. m. W. 1917/25.
Engwer: „ 1916 S. 1582.
Freund: Arch. f. exp. Path. 70 135.
Freund u. Straßmann: Arch. f. exp. Path. 69/12.
Grafe E.: Ther. Monatshefte, 1916.
Hoffmann: Derm. Zentralblatt 1927, S. 49.
Hoff: Krankheitsforschung 4/89, 1927.
Erg. f. inn. M. 33/1928.
Heuck: Derm. Zentralbl. 53.
Derm. Zentralbl. 92/1928.
Hecht: Derm. W. Schr. 1917/861.
Jehn W. / Meier L.: Behandlung d. Metalues, bes. Tabes dorsal. mit Pyrifer.
Illpö: Ther. Monatshefte. 1916/12.
Koeniger: Krankenbehandlung durch Umstimmung. 1929.
Lengmann: Zentralblatt f. H. u. G. 1923, D. m. W. 1926, S. 38.
Liehr: Inaugural-Dissertation Freiburg 1925.
Matthes: D. m. W. 1927/1715.
Mayer H. H.: W. m. W. 1925, No. 25/26.
Moeves: Med. Klin. 1929, No. 1.
Richter: D. m. W. 1928, No. 6 u. 7.
Riecke: Arch. f. Derm. u. Syph. 126/1377.
Scholtz, W.: M. m. W. 1916/29.
Spiethoff: Zentralblatt f. H. u. G. 1925/154. 1926/263.
M. m. W. 1927/23 und 35.
Scherber: M. m. W. 1926/421.
W. Kl. W. 1927/44.
Segerath u. Hofer: Ther. d. Gegenwart. 1928/8.
Volkmann: Zeitschrift f. Augenh. 1928/65.
Walinski: Med. Klinik. 1928/13.
Wolff: D. m. W. 1928/39.
Weichsel: M. m. W. 1928/5.
Weiss O.: M. m. W. 1915/44.